

黄虹, 黄蝶, 王瑞杰, 等. 辣椒素通过上调 MTSS1 表达抑制结肠癌细胞侵袭、迁移的实验研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 31-37.

Huang H, Huang D, Wang RJ, et al. Capsaicin inhibits invasion and migration of colon cancer cells by upregulating MTSS1 expression [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(3): 31-37.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 03. 005

辣椒素通过上调 MTSS1 表达抑制结肠癌细胞侵袭、迁移的实验研究

黄 虹¹, 黄 蝶², 王瑞杰³, 余壮明^{4*}

(1. 海南医学院第一附属医院介入血管外科, 海口 570102; 2. 海南医学院第一附属医院血液透析科, 海口 570102;
3. 海南医学院第一附属医院眼科, 海口 570102; 4. 海南医学院第一附属医院普通外科, 海口 570102)

【摘要】 目的 探究辣椒素通过上调肿瘤转移抑制因子 1 (MTSS1) 抑制结肠癌细胞侵袭、迁移的机制。**方法** 实验 1: 10、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组分别加入终浓度为 10、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素, 对照组不添加辣椒素, 恒温箱中培养 24 h; 实验 2: 对照组正常培养, 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组添加终浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素, 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素+对照 siRNA 组、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素+MTSS1 siRNA 组在 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组的基础上分别添加终浓度为 50 nmol/L 对照 siRNA、MTSS1 siRNA, 转染 4 h 更换为终浓度 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素培养液。CCK8 检测细胞增殖情况; Transwell 检测细胞侵袭情况; 划痕实验检测细胞迁移情况; 蛋白质免疫印迹 (Western blot) 检测细胞中辣椒素受体 (TRPV1)、MTSS1、基质金属蛋白酶 (MMP)-2、MMP-9 蛋白水平。**结果** 不同浓度辣椒素处理细胞发现, 与对照组相比, 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组细胞增殖抑制率升高, 10、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组细胞中 TRPV1、MTSS1 蛋白水平升高, 细胞侵袭数量、迁移百分比、细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白水平降低 ($P < 0.05$)。干扰 MTSS1 并添加 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素发现, 与对照组相比, 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素+对照 siRNA 组、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素+MTSS1 siRNA 组细胞侵袭数量、迁移百分比、细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白水平降低, 细胞中 MTSS1 蛋白水平升高 ($P < 0.05$); 分别与 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素+对照 siRNA 组相比, 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素+MTSS1 siRNA 组细胞侵袭数量、迁移百分比、细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白水平升高, 细胞中 MTSS1 蛋白水平降低 ($P < 0.05$)。**结论** 辣椒素通过上调 MTSS1 表达抑制结肠癌细胞侵袭、迁移, 从而起到对结肠癌的保护作用。

【关键词】 辣椒素; 肿瘤转移抑制因子 1; 结肠癌细胞; 侵袭; 迁移

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 03-0031-07

Capsaicin inhibits invasion and migration of colon cancer cells by upregulating MTSS1 expression

HUANG Hong¹, HUANG Die², WANG Ruijie³, YU Zhuangming^{4*}

(1. Department of Interventional Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China. 2. Department of Hemodialysis, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102. 3. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102. 4. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102)

【基金项目】 海南省自然科学基金项目 (812201)。

【作者简介】 黄虹 (1987—), 女, 本科, 医师, 研究方向: 介入。E-mail: hhnmail@163.com

【通信作者】 余壮明 (1969—), 男, 本科, 主任医师, 研究方向: 普通外科。E-mail: yuzhuangm@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the mechanism of capsaicin in inhibiting the invasion and migration of colon cancer cells by upregulating tumor metastasis suppressor 1 (MTSS1). **Methods** Experiment 1: 10, 25, 50 and 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin groups were treated with capsaicin, whereas the control group was untreated and cultured at a constant temperature for 24 hours. Experiment 2: the control group was cultured normally, the 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin group was treated with 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin, 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin+control siRNA and 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin+MTSS1 siRNA groups were treated with 50 nmol/L control siRNA and MTSS1 siRNA, respectively, based on the 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin group. After transfection for 4 h, 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin-containing culture medium was added. Cell proliferation was assessed by CCK8 assays. Cell invasion was assessed by Transwell assays. Cell migration was assessed by a scratch test. The protein levels of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), MTSS1, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 were measured by Western blot. **Results** After treatment with capsaicin at various concentrations, compared with the control group, cell proliferation in 25, 50 and 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin groups was higher, the protein levels of TRPV1 and MTSS1 in 10, 25, 50 and 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin groups were higher, and cell invasion, the percentage of migrated cells and the protein levels of MMP-2 and MMP-9 were lower ($P<0.05$). After RNA interference of MTSS1 and addition of 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin, compared with the control group, cell invasion, the percentage of migrated cells, and the protein levels of MMP-2 and MMP-9 were lower in 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin, 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin+control siRNA, 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin+MTSS1 siRNA groups ($P<0.05$), and the protein level of MTSS1 was higher ($P<0.05$). Compared with 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin and 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin+control siRNA groups, cell invasion, the percentage of migrated cells, the protein levels of MMP-2 and MMP-9 were significantly higher in the 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin+MTSS1 siRNA group and the level of MTSS1 protein was lower ($P<0.05$). **Conclusions** Capsaicin inhibits the invasion and migration of colon cancer cells by upregulating the expression of MTSS1, thereby exerting a protective effect against colon cancer.

【Keywords】 capsaicin; tumor metastasis suppressor 1; colon cancer cells; invasion; migration

结肠癌作为消化道常见肿瘤,在中国其发病率仅次于肺癌和胃癌,位于第 3,早期症状不明显,与肠炎等良性疾病易混淆,发现时已至晚期,且发病趋于年轻化,危害严重^[1]。目前治疗结肠癌常见药物为奥沙利铂,但该药物对血液、神经系统会产生毒性,不能长期使用^[2],因此,寻找安全有效且毒性副作用均低的药物对于治疗尤为重要。辣椒素在临床上应用有数十年,是辣椒中具有辛辣刺激性的复合物,具有镇痛、抗炎、抗肿瘤、抗肥胖、保护心脏等多项作用,且对肿瘤的作用越来越受到重视^[3]。辣椒素作为潜在的新型治疗药物在人类癌症中有一定应用,具有抗增殖、诱导细胞凋亡和自噬、抗血管生成和抗转移等作用^[4]。肿瘤转移抑制因子 1 (metastasis suppressor1, MTSS1) 作为细胞间连接,参与肌动蛋白介导的细胞核形成与细胞间微丝分支稳定性,可降低肿瘤的迁移、浸润能力^[5]。在乳腺癌中研究发现,辣椒素可以上调 MTSS1、下调基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinases, MMP)-2、MMP-9,实现对肿瘤的抑制^[6],但在结肠癌中尚无发现相关研究。因此,本文以人结肠癌细胞 HCT116 作为研究对象,探讨辣椒素对细胞侵袭、迁移的影响,并初步探讨其机制,为临床上辣椒素对结肠癌的治疗提供一定参考依据。

1 材料和方法

1.1 细胞

人结肠癌细胞 HCT116 购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库,目录号:TCHu99。

1.2 主要试剂与仪器

辣椒素购自美国 Sigma 公司,货号:M1022-50M;引物由上海吉凯基因技术有限公司合成;LipofectamineTM2000 购自美国 invitrogen 公司,货号:11668019;CCK8 试剂盒购自广州佳研生物科技有限公司,货号:MA0218-15;结晶紫染色液购自上海碧云天公司,货号:C0121;一抗辣椒素受体 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、MTSS1、MMP-2、MMP-9 购自英国 abcam 公司,货号分别为:ab6166、ab204127、ab92536、ab228402。Transwell 小室购自 Costar 公司,型号:3460;全自动酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司,型号:Model 680;蛋白凝胶成像仪购自上海 Tanon 公司,型号:Tanon2500。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养

HCT116 细胞置于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液中,37℃、5% CO₂ 恒温箱中培养,2~3 d 更换 1 次培养液,细胞密度长至 90% 时传代,细胞生长至对数期实验。

1.3.2 siRNA 引物设计

Whitehead siRNA Selection Web Server 在线设计, MTSS1 siRNA: 5'-GGTTCTGATTACAGCTGGT-3'、对照 siRNA: 5'-UACAGACCCUCGAUCGGUTT-3'。

1.3.3 细胞分组

HCT116 细胞参考文献^[7]处理并进行预实验。实验 1: 10、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组 (10、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin group) 分别加入终浓度为 10、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素, 对照组 (control group) 不添加辣椒素, 37℃、5% CO_2 恒温箱中培养 24 h; 实验 2: 对照组 (control group)、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组 (100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin group)、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素+对照 siRNA 组 (100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin+control siRNA group)、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素+MTSS1 siRNA 组 (100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin+MTSS1 siRNA group)、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组添加终浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素; 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素+对照 siRNA 组、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素+MTSS1 siRNA 组在 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组的基础上分别添加终浓度为 50 nmol/L 对照 siRNA、MTSS1 siRNA (参照 Lipofectamine™ 2000 说明书转染), 转染 4 h 更换为终浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素培养液, 对照组正常培养 24 h。CCK8 检测细胞增殖情况; Transwell 检测细胞侵袭情况; 划痕实验检测细胞迁移情况; 蛋白质免疫印迹 (Western blot) 检测细胞中 TRPV1、MTSS1、MMP-2、MMP-9 蛋白水平。

1.3.4 CCK8 检测细胞增殖情况

各组细胞在 96 孔板中处理 24 h, 加入 CCK8 继续培养 2 h, 全自动酶标仪测定 450 nm 波长下各孔吸光度 (optical density, OD), 增殖抑制率 = (对照孔 OD₄₅₀ - 实验孔 OD₄₅₀) / 对照孔 OD₄₅₀ × 100%, 6 个重复孔。

1.3.5 Transwell 检测细胞侵袭情况

各组细胞在 24 孔板中处理 24 h, 收集细胞, 无胎牛血清培养液稀释成每毫升 1×10^4 个的单细胞悬

液, Transwell 小室经基质胶上下包被后放入 24 孔板中, 小室下层加 500 μL 完全培养液, 上层加 500 μL 单细胞悬液, 置于 37℃、5% CO_2 培养箱中培养 48 h, 结晶紫染色后显微镜拍照并计数。

1.3.6 划痕实验检测细胞迁移情况

各组细胞在 6 孔板中处理 24 h, 去培养液, PBS 清洗细胞, 划痕后立即拍照, 添加 10% 胎牛血清 DMEM 培养液, 培养 48 h 拍照, Image J 检测细胞迁移情况。迁移百分比 = (0 h 划痕面积 - 48 h 划痕面积) / 0 h 划痕面积 × 100%。

1.3.7 Western blot 检测细胞中 TRPV1、MTSS1、MMP-2、MMP-9 蛋白表达情况

各组细胞在 6 孔板中处理 24 h, 添加蛋白裂解液冰上裂解细胞 10 min, 10000 r/min 4℃ 离心 20 min, 上清为总蛋白, BCA 蛋白试剂盒测定总蛋白浓度。每孔上样 20 μg , 聚丙烯酰胺凝胶电泳浓缩胶、分离胶分离蛋白, NC 膜转膜后, 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h, 加对应一抗 TRPV1、MTSS1、MMP-2、MMP-9, 4℃ 孵育过夜, 洗涤后添加对应二抗常温下孵育 2 h。DAB 显色试剂盒显色, 蛋白凝胶成像仪拍照和定量分析。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料以平均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较行 SNK- q 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 辣椒素对细胞增殖的影响

与对照组相比, 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组细胞增殖抑制率升高 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 辣椒素对细胞侵袭的影响

与对照组相比, 10、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组细胞侵袭数量降低 ($P < 0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 不同浓度辣椒素处理细胞增殖抑制率、侵袭数量、迁移百分比的比较 ($n=6$)

Table 1 Comparison of cell proliferation inhibition rate, invasion number, and migration percentage at different concentrations of capsaicin

组别 Groups	增殖抑制率 (%) Proliferation inhibition rate	细胞侵袭数量 (个) Cell invasion number	迁移百分比 (%) Migration percentage
对照组 Control group	0.00±0.00	34.16±4.16	84.16±6.15
10 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组 10 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin group	1.53±0.25	24.76±3.69*	56.86±5.48*
25 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组 25 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin group	16.49±1.16*	21.38±3.86*	46.85±4.88*
50 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组 50 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin group	34.46±4.56*	13.49±2.96*	36.48±5.49*
100 $\mu\text{mol/L}$ 辣椒素组 100 $\mu\text{mol/L}$ capsaicin group	39.46±5.18*	6.48±1.17*	24.46±4.44*

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$.

2.3 辣椒素对细胞迁移的影响

与对照组相比,10、25、50、100 μmol/L 辣椒素组细胞迁移百分比降低($P<0.05$)。见表 1、图 2。

2.4 辣椒素对细胞中 TRPV1、MTSS1、MMP-2、MMP-9 蛋白水平的影响

与对照组相比,10、25、50、100 μmol/L 辣椒素组细胞中 TRPV1、MTSS1 蛋白水平升高,MMP-2、MMP-9 蛋白水平降低($P<0.05$)。见表 2、图 3。

2.5 干扰 MTSS1 对辣椒素处理细胞侵袭的影响

与对照组相比,100 μmol/L 辣椒素组、100 μmol/L 辣椒素+对照 siRNA 组、100 μmol/L 辣椒素

+MTSS1 siRNA 组细胞侵袭数量降低($P<0.05$);分别与 100 μmol/L 辣椒素组、100 μmol/L 辣椒素+对照 siRNA 组相比,100 μmol/L 辣椒素+MTSS1 siRNA 组细胞侵袭数量升高($P<0.05$)。见图 4、表 3。

2.6 干扰 MTSS1 对辣椒素处理细胞迁移的影响

与对照组相比,100 μmol/L 辣椒素组、100 μmol/L 辣椒素+对照 siRNA 组、100 μmol/L 辣椒素+MTSS1 siRNA 组细胞迁移百分比降低($P<0.05$);分别与 100 μmol/L 辣椒素组、100 μmol/L 辣椒素+对照 siRNA 组相比,100 μmol/L 辣椒素+MTSS1 siRNA 组细胞迁移百分比升高($P<0.05$)。见图 5、表 3。

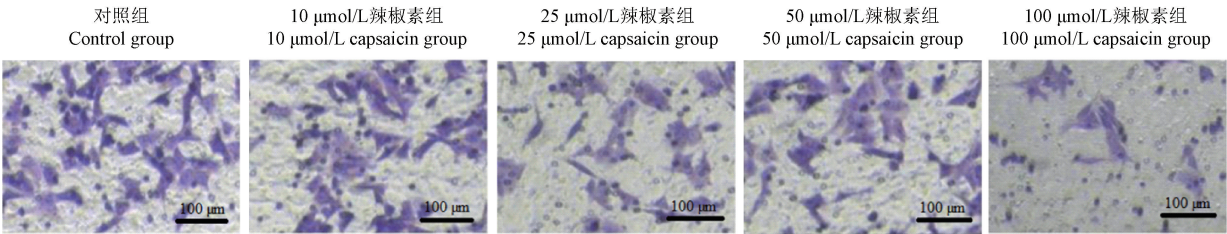


图 1 不同浓度辣椒素处理细胞侵袭情况
Figure 1 Invasion of cells at different concentrations of capsaicin

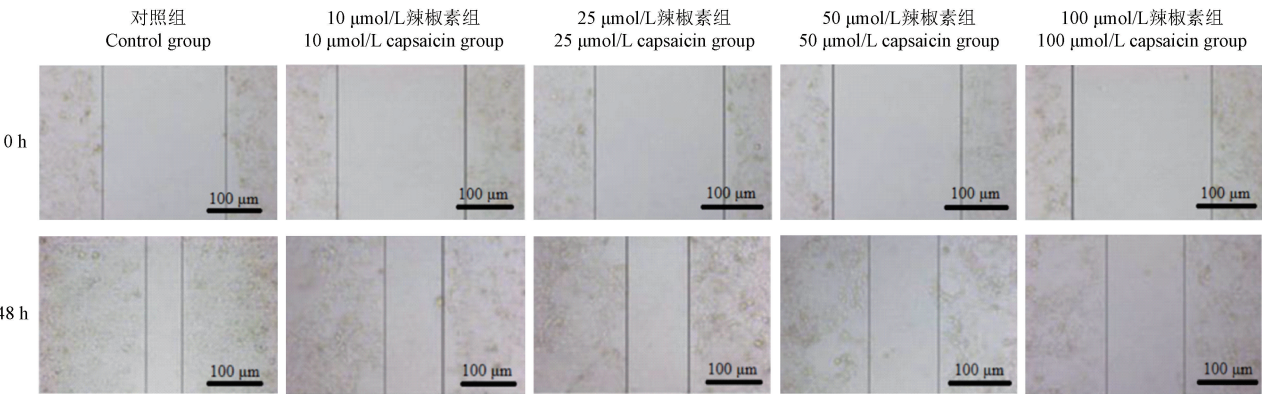


图 2 不同浓度辣椒素处理细胞迁移情况
Figure 2 Migration of cells at different concentrations of capsaicin

表 2 不同浓度辣椒素处理细胞中 TRPV1、MTSS1、MMP-2、MMP-9 蛋白水平比较($n=6$)				
Table 2 Comparison of TRPV1, MTSS1, MMP-2 and MMP-9 protein levels in cells with different concentrations of capsaicin				
组别 Groups	TRPV1	MTSS1	MMP-2	MMP-9
对照组 Control group	0.21±0.04	0.16±0.04	1.08±0.17	0.96±0.08
10 μmol/L 辣椒素组 10 μmol/L capsaicin group	1.16±0.18 *	0.47±0.04 *	0.67±0.07 *	0.36±0.04 *
25 μmol/L 辣椒素组 25 μmol/L capsaicin group	1.23±0.33 *	0.51±0.05 *	0.71±0.08 *	0.31±0.04 *
50 μmol/L 辣椒素组 50 μmol/L capsaicin group	1.28±0.41 *	0.57±0.06 *	0.73±0.05 *	0.13±0.04 *
100 μmol/L 辣椒素组 100 μmol/L capsaicin group	2.14±0.45 *	1.03±0.12 *	0.22±0.04 *	0.09±0.02 *

注:与对照组相比,* $P<0.05$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.7 干扰 MTSS1 对辣椒素处理细胞中 MTSS1、MMP-2、MMP-9 蛋白水平的影响

与对照组相比, 100 μmol/L 辣椒素组、100 μmol/L 辣椒素+对照 siRNA 组、100 μmol/L 辣椒素+MTSS1 siRNA 组细胞中 MTSS1 蛋白水平升高,

MMP-2、MMP-9 蛋白水平降低 ($P<0.05$); 分别与 100 μmol/L 辣椒素组、100 μmol/L 辣椒素+对照 siRNA 组相比, 100 μmol/L 辣椒素+MTSS1 siRNA 组细胞中 MTSS1 蛋白水平降低, MMP-2、MMP-9 蛋白水平升高 ($P<0.05$)。见表 4、图 6。

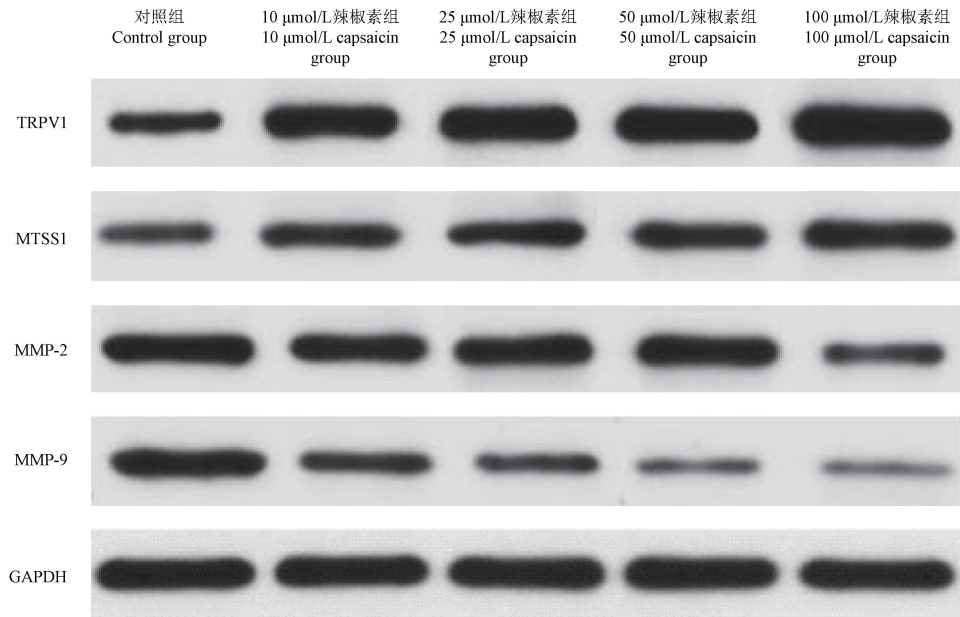


图 3 不同浓度辣椒素处理细胞中 TRPV1、MTSS1、MMP-2、MMP-9 蛋白水平情况
Figure 3 Protein levels of TRPV1, MTSS1, MMP-2 and MMP-9 in cells with different concentrations of capsaicin

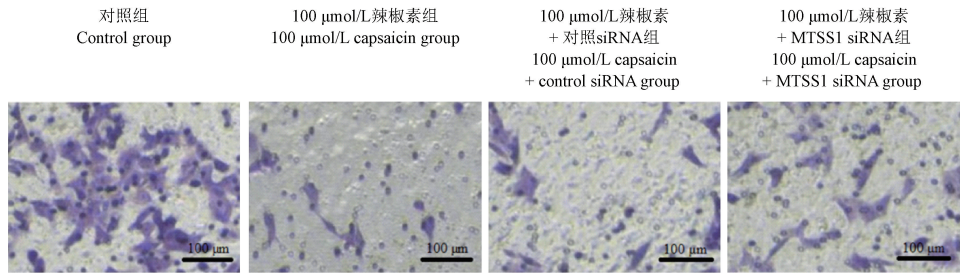


图 4 干扰 MTSS1 后辣椒素处理细胞侵袭的情况
Figure 4 Invasion of capsaicin-treated cells by interference with MTSS1

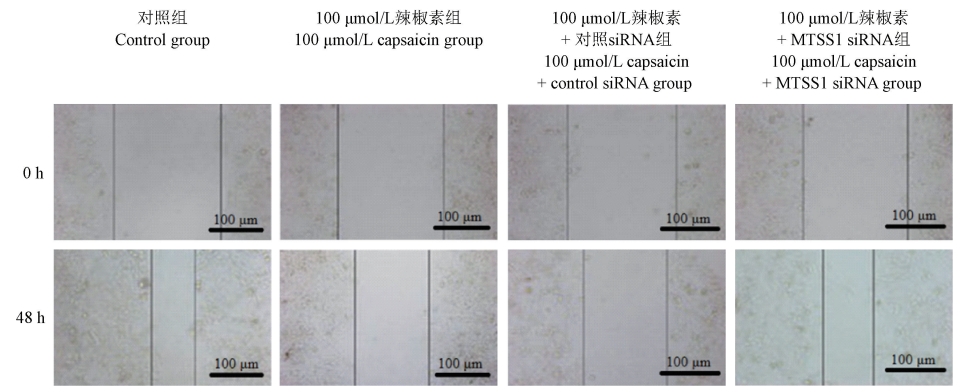


图 5 干扰 MTSS1 后辣椒素处理细胞迁移情况
Figure 5 Migration of capsaicin-treated cells by interference with MTSS1

表 3 干扰 MTSS1 后辣椒素处理细胞侵袭数量、迁移百分比的比较 (n=6)

Table 3 Comparison of the invasion and migration of capsaicin-treated cells by interference with MTSS1

组别 Groups	细胞侵袭数量(个) Cell invasion number	迁移百分比(%) Migration percentage
对照组 Control group	33.56±3.46	76.89±8.46
100 μmol/L 辣椒素组 100 μmol/L capsaicin group	6.58±1.16 [*]	26.49±3.48 [*]
100 μmol/L 辣椒素+对照 siRNA 组 100 μmol/L capsaicin+ control siRNA group	7.06±1.25 [*]	21.46±4.59 [*]
100 μmol/L 辣椒素+MTSS1 siRNA 组 100 μmol/L capsaicin+MTSS1 siRNA group	18.46±6.48 ^{**△}	61.16±7.48 ^{**△}

注:与对照组相比, ^{*}P<0.05;与 100 μmol/L 辣椒素组相比, [#]P<0.05;与 100 μmol/L 辣椒素+对照 siRNA 组相比, [△]P<0.05。
Note. Compared with the control group, ^{*}P<0.05. Compared with the 100 μmol/L capsaicin group, [#]P<0.05. Compared with the 100 μmol/L capsaicin +control siRNA group, [△]P<0.05.

表 4 干扰 MTSS1 后辣椒素处理细胞中 MTSS1、MMP-2、MMP-9 蛋白水平比较 (n=6)

Table 4 Comparison of MTSS1, MMP-2 and MMP-9 protein levels in capsaicin-treated cells by interference with MTSS1

组别 Groups	MTSS1	MMP-2	MMP-9
对照组 Control group	0.18±0.03	0.87±0.12	1.03±0.12
100 μmol/L 辣椒素组 100 μmol/L capsaicin group	0.86±0.08 [*]	0.26±0.06 [*]	0.12±0.02 [*]
100 μmol/L 辣椒素+对照 siRNA 组 100 μmol/L capsaicin+ control siRNA group	0.87±0.09 [*]	0.28±0.05 [*]	0.13±0.03 [*]
100 μmol/L 辣椒素+MTSS1 siRNA 组 100 μmol/L capsaicin+MTSS1 siRNA group	0.43±0.06 ^{**△}	0.68±0.07 ^{**△}	0.48±0.05 ^{**△}

注:与对照组相比, ^{*}P<0.05;与 100 μmol/L 辣椒素组相比, [#]P<0.05;与 100 μmol/L 辣椒素+对照 siRNA 组相比, [△]P<0.05。
Note. Compared with the control group, ^{*}P<0.05. Compared with the 100 μmol/L capsaicin group, [#]P<0.05. Compared with the 100 μmol/L capsaicin +control siRNA group, [△]P<0.05.

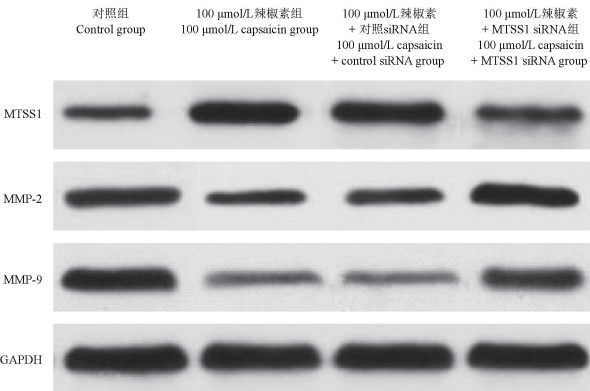


图 6 干扰 MTSS1 后辣椒素处理细胞中 MTSS1、MMP-2、MMP-9 蛋白水平情况

Figure 6 Protein levels of MTSS1, MMP-2 and MMP-9 in capsaicin-treated cells by interference with MTSS1

3 讨论

结肠癌细胞侵袭、迁移会造成远处肺、骨、肝转移,侵袭、转移是肿瘤患者死亡的最主要原因^[8],因此,发现一种可以有效抑制结肠癌侵袭、转移且副作用小物质对于结肠癌的治疗意义重大。辣椒素作为辣椒皮质中生物碱,通过 TRPV1 或其他途径参与抗肿瘤作用,是抗肿瘤潜在药物,具有广阔应用前景^[9-10],但作用机制复杂,目前具体机制尚不清楚,尚需进一步研究。研究发现,辣椒素可以抑制结肠癌细胞增殖、侵袭、迁移,提示辣椒素对结肠癌具有抑制侵袭、迁移作用,实现对结肠癌的保护,但尚需研究机制。

辣椒素是唯一一种 TRPV1 的天然激活剂,在结直肠的黏膜层、黏膜下层、肌肉层、肌肉神经丛中均发现 TRPV1 的表达,可调节肠道运动、分泌、循环等功能^[11-12];在结肠癌中表达水平低于远处正常组织,可能参与结直肠癌的发生发展^[13]。研究发现,结肠癌细胞中添加辣椒素可以增加 TRPV1 的蛋白水平,提示辣椒素激活 TRPV1,实现对结肠癌的影响。MTSS1 作为细胞骨架肌动蛋白衔接蛋白,作为支架蛋白参与板状伪足形成过程,发挥肿瘤抑制作用^[14],在正常组织中均有表达,但在结直肠癌、结肠癌中低表达甚至不表达,被认为是一种肿瘤转移抑制型基因^[15-16]。MMPs 几乎可以降解细胞外基质中各种蛋白成分,可破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,从而促进肿瘤转移^[17];在众多 MMPs 中, MMP-2、MMP-9 参与血管基底膜降解过程,与肿瘤侵袭、迁移关系密切^[18-19]。进一步研究发现,过表达 MTSS1 可以降低 MMP-2、MMP-9 的表达,在胶质瘤中 MTSS1 调控 MMP-2、MMP-9 发挥作用^[20]。本研究发现,添加辣椒素后可以促进 MTSS1 的表达,从而降低 MMP-2、MMP-9 蛋白表达,抑制结肠癌侵袭、迁移过程。而添加 MTSS1 抑制剂后,细胞侵袭、迁移过程增强,细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达升高;MTSS1 抑制剂可以减弱辣椒素对细胞侵袭、迁移的抑制过程。提示辣椒素通过促进 MTSS1 表达,抑制 MMP-2、MMP-9 蛋白表达,实现对侵袭、迁移的抑制。

综上所述,辣椒素通过上调 MTSS1 表达从而抑制结肠癌细胞侵袭、迁移过程,实现对结肠癌的保护,为临床上结肠癌的治疗提供一定参考依据。但辣椒素不同浓度对肿瘤的影响差异极大,研究辣椒素治疗结肠癌的最佳浓度是后续探究重点。

参考文献:

- [1] Kim YJ, Park SJ, Lim CS, et al. Ratiometric detection of γ -glutamyltransferase in human colon cancer tissues using a two-photon probe [J]. *Anal Chem*, 2019, 91(14): 9246–9250.
- [2] 王颜天池, 鹿艳, 韩军, 等. 黑根霉胞外多糖联合奥沙利铂对二甲胂诱导的大鼠结肠癌的抑制作用及对 Survivin/caspase-3/caspase-7 的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(5): 690–694.
- [3] Lu M, Chen C, Lan Y, et al. Capsaicin-the major bioactive ingredient of chili peppers: bio-efficacy and delivery systems [J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 2848–2860.
- [4] Zhang S, Wang D, Huang J, et al. Application of capsaicin as a potential new therapeutic drug in human cancers [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(1): 16–28.
- [5] Guo Y, Qiao X, Zhu L, et al. MicroRNA-182-5p modulates oral squamous cell carcinoma migration and invasion via targeting MTSS1 gene [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 1007–1013.
- [6] 王国伟. 辣椒素对人乳腺癌细胞侵袭转移能力的影响以及机制的研究 [D]. 济南: 山东司法大学, 2016.
- [7] Hou N, He X, Yang Y, et al. TRPV1 induced apoptosis of colorectal cancer cells by activating calcineurin-NFAT2-p53 signaling pathway [J]. *Bio Med Res Int*, 2019, 2019: 6712536–6712544.
- [8] 李华驰, 熊治国, 谢敏, 等. 结肠癌肝转移裸鼠模型的建立 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(5): 63–68.
- [9] 左明, 胡丽贞. 辣椒素预防及抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(6): 465–469.
- [10] Agosti F, Altier C. pHluorin-tagged TRPV1 shines light on capsaicin tachyphylaxis [J]. *Channels (Austin)*, 2019, 13(1): 308–310.
- [11] Hatta A, Kurose M, Sullivan C, et al. Dry eye sensitizes cool cells to capsaicin-induced changes in activity via TRPV1 [J]. *J Neurophysiol*, 2019, 121(6): 2191–2201.
- [12] Inagaki H, Kurganov E, Park Y, et al. Oral gavage of capsaicin causes TRPV1-dependent acute hypothermia and TRPV1-independent long-lasting increase of locomotor activity in the mouse [J]. *Physiol Behav*, 2019, 206(1): 213–224.
- [13] Bektur E, Şahin E, Ceyhan E, et al. Beneficial effect of mirtazapine on diabetes-induced hyperalgesia: involvement of TRPV1 and ASIC1 channels in the spinal cord and dorsal root ganglion [J]. *Neurol Res*, 2019, 41(6): 544–553.
- [14] Petrov P, Sarapulov AV, Eöry L, et al. Computational analysis of the evolutionarily conserved missing in metastasis/metastasis suppressor 1 gene predicts novel interactions, regulatory regions and transcriptional control [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4155–4172.
- [15] 刘庆滨, 陈艳昕, 肖芳, 等. MTSS1 与 SOX2 在结肠癌中的表达及其对术后患者预后的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(5): 482–485.
- [16] Tang X, Yang M, Wang Z, et al. MicroRNA-23a promotes colorectal cancer cell migration and proliferation by targeting at MARK1 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(7): 661–668.
- [17] Olivares-Urbano MA, Griñán-Lisón C, Ríos-Arrabal S, et al. Radiation and stemness phenotype may influence individual breast cancer outcomes: the crucial role of mmps and microenvironment [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1781–1800.
- [18] Xu F, Si X, Wang J, et al. Nectin-3 is a new biomarker that mediates the upregulation of MMP2 and MMP9 in ovarian cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110(20): 139–144.
- [19] Feng X, Yan NM, Sun WB, et al. miR-4521-FAM129A axial regulation on ccRCC progression through TIMP-1/MMP2/MMP9 and MDM2/p53/Bcl2/Bax pathway [J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5: 89–104.
- [20] 谢杏苗, 黄永军, 冯璐, 等. MTSS1 基因对骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响及机制研究 [J]. *现代医院*, 2019, 19(8): 1179–1184.

[收稿日期] 2021-01-19